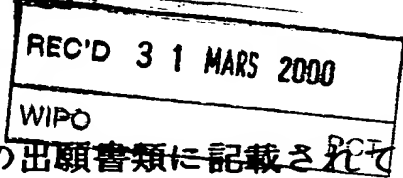


日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 2月19日

出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第042236号

出 願 人

Applicant (s):

寶酒造株式会社

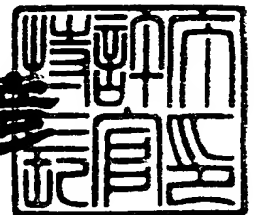
# PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 3月17日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

近 藤 隆 彦



出証番号 出証特2000-3016204

【書類名】 特許願  
【整理番号】 T-1367  
【提出日】 平成11年 2月19日  
【あて先】 特許庁長官 伊佐山 建志殿  
【国際特許分類】 A61K 31/00  
A23L 1/03

【発明者】

【住所又は居所】 滋賀県大津市瀬田 3 丁目 4 番 1 号 寶酒造株式会社 中  
央研究所内

【氏名】 大野木 宏

【発明者】

【住所又は居所】 滋賀県大津市瀬田 3 丁目 4 番 1 号 寶酒造株式会社 中  
央研究所内

【氏名】 富永 隆生

【発明者】

【住所又は居所】 滋賀県大津市瀬田 3 丁目 4 番 1 号 寶酒造株式会社 中  
央研究所内

【氏名】 西山 英治

【発明者】

【住所又は居所】 滋賀県大津市瀬田 3 丁目 4 番 1 号 寶酒造株式会社 中  
央研究所内

【氏名】 務 華康

【発明者】

【住所又は居所】 滋賀県大津市瀬田 3 丁目 4 番 1 号 寶酒造株式会社 中  
央研究所内

【氏名】 佐川 裕章

【発明者】

【住所又は居所】 滋賀県大津市瀬田 3 丁目 4 番 1 号 寶酒造株式会社 中  
央研究所内

【氏名】 加藤 郁之進

【特許出願人】

【識別番号】 591038141

【氏名又は名称】 寶酒造株式会社

【代表者】 大宮 久

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 063223

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

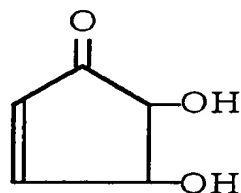
【書類名】 明細書

【発明の名称】 治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記式（化 1）で表される 4，5－ジヒドロキシ－2－シクロペンテン－1－オン、4－ヒドロキシ－2－シクロペンテン－1－オン及びそれらの誘導体から選択される化合物を有効成分として含有することを特徴とする成長因子産生誘導を要する疾患の治療剤又は予防剤。

【化 1】



【請求項 2】 式（化 1）で表される 4，5－ジヒドロキシ－2－シクロペンテン－1－オン、4－ヒドロキシ－2－シクロペンテン－1－オン及びそれらの誘導体から選択される化合物を有効成分として含有することを特徴とする成長因子産生誘導剤。

【請求項 3】 式（化 1）で表される 4，5－ジヒドロキシ－2－シクロペンテン－1－オン含有物、4－ヒドロキシ－2－シクロペンテン－1－オン含有物、4，5－ジヒドロキシ－2－シクロペンテン－1－オン誘導体含有物、4－ヒドロキシ－2－シクロペンテン－1－オン誘導体含有物から選択されるものを含有、希釈及び／又は添加してなる成長因子産生誘導用食品又は成長因子産生誘導用飲料。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は細胞成長因子の調節を要する疾患に有効な医薬、製剤又は飲食品に関する。

【0 0 0 2】

## 【従来の技術】

成長因子は微量で細胞の成長・増殖を促進する一群の物質であり、増殖因子とも呼ばれ、細胞の増殖・伸長・肥大・分化等の制御を行っている。成長因子の生理機能としては、成長促進作用、インスリン様作用、同化作用、骨形成作用、細胞増殖促進作用、神経栄養因子様作用、エリスロポエチン様作用、子宮内発育促進作用、腎血流増加・腎細胞保護作用、免疫増強作用等が知られており、成長ホルモン不応症、糖尿病、異化状態の改善、骨粗しょう症、組織修復を必要とする疾患、神経変性疾患、貧血、子宮内発育不全、腎不全、免疫不全症等の疾患への適応が期待されている。

成長因子の疾患への適応は、通常は成長因子を外部より投与方法で行われるが、成長因子を大量に得ることは困難である。またペプチド性成長因子は遺伝子操作により調製することが可能であるが、得られた成長因子は感受性が低い場合が多く、そのため大量投与を必要とし、その結果として大量投与による、発熱や食欲不振等を始めとする様々な副作用を伴うことが知られている。

## 【0003】

部分肝切除を受けた肝臓は、速やかに再生し、もとのサイズになる。この肝再生因子の本体は、長年不明であったが、劇症肝炎患者の血漿中に肝細胞成長因子 (Hepatocyte growth factor: HGF) が見出され、その患者血漿から、単離、精製された [Gohda, E. et al. : J. Clin. Invest. , 88 414-419, (1988)]。さらに、ヒトHGFのcDNAもクローニングされ、HGFの1次構造も明らかにされた [Miyakawa, K. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. , 163 967-973, 1989)]。また、細胞の運動性を亢進させるscatter factor (SF) および、腫瘍細胞障害因子であるtumor cytotoxic factor (TCF) とHGFが同一物質であることも明らかになった [Weidner, K. M. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88 7001-7005, (1991)、Shima, N. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. , 180 1151-1158, (1991)]。

HGFは肝細胞だけでなく胆管上皮細胞、腎尿細管上皮細胞、胃粘膜細胞など多くの上皮細胞の増殖を促進させる。また、上皮細胞の運動性の亢進や血管新生、上皮細胞の管腔形成で見られるような形態形成を誘導し、HGFは極めて

な生理活性を示す多機能活性物質である。つまり、HGFは様々な臓器において、その臓器の障害を修復する際の上皮細胞の増殖を促進し、運動性の亢進や血管新生などの形態形成の誘導等を行う。

HGFは肝細胞増殖作用、タンパク合成促進作用、胆汁うっ滞改善作用、さらには薬剤による腎障害の予防作用などを示す。これらのことから、HGFは重症肝炎、肝硬変および肝内胆汁うっ滞の治療薬として期待されている。しかしながら、HGFそのものを治療薬として実用化には至っていない。さらに、遺伝子治療でHGFの遺伝子を導入する方法も試みられているが、これも、実用化には遠い。

#### 【0004】

ヒトの知的機能、記憶、感情、行動などの精神活動の維持には神経細胞が主要な役割を担っている。これら精神活動の基になっている神経細胞の分化、生存、機能発現には、それぞれの神経細胞に特異的な神経性栄養因子が必要であると考えられるが、推定の域をでない。唯一、存在および機能が明らかにされているのは、神経成長因子（以下NGFと略す）である。NGFは前脳基底部の大細胞性コリン作動性神経細胞の神経性栄養因子であることから、アルツハイマー型痴呆症との関連が注目されている〔ファルマシア, Vol.22, No.2, 147~151 (1986)、老年精神医学, Vol.3, No.6, 751~758 (1986)〕。

アルツハイマー型痴呆症とは発育障害、巣症状、下肢の強直拘攣、てんかん様発作などの臨床を伴い、老人性プラーク、アルツハイマー原線維変化などの症理学的所見を見る疾患であり、老人性痴呆の一病型である。近年の高齢化社会で増加の傾向が見られ、重大な社会的関心が払われているが、これといった症状の改善法、治療法が見つかっていない。

アルツハイマー型痴呆症患者の脳には、マイネルト基底核を中心とする前脳基底部に顕著な変性、コリンアセチル基転移酵素（CAT）活性の著しい低下が認められている〔Annu.Rev.Neurosci., 3, 77 (1980)〕。1985年にラット脳を用いた研究で、NGFが脳のこの部位での神経性栄養因子であることが明らかにされ〔EMBOJ., 4, 1389 (1985)〕、NGFと本疾患との関連が注目された。またハンチントン舞踏疾患患者の脳の線条体では、GABA作動性神経細胞の脱落と共に

ン作動性神経細胞の脱落が著しく、NGFが線条体の内在性コリン作動性神経細胞にも作用することが明らかにされ〔Science,234,1341 (1986)〕、本疾患がNGFと関連している可能性が指摘されている。さらにまた、各種の神経疾患のモデルとなり得るラットなどの動物でNGFの効果が研究され、ラットでは神経細胞の変性が顕著になる以前にNGFを脳内投与すれば、変性を食い止めることができ、CAT活性の低下も防げることが報告されている〔J.Neurosci.,6, 2155 (1986)、Brain Res.,293, 305 (1985)、Science,235,214 (1986)、Proc.Natl.Acad.Sci.USA,83, 9231 (1986)〕。また末梢の交感神経支配組織および脳でNGFが生合成されていること、このNGFの生合成に末梢組織あるいは脳組織の間質細胞である線維芽細胞あるいはアストログリア細胞が各々重要な役割を担っていることが証明されている〔J.Biol.Chem.,259,1259 (1984)、Biochem.Biophys.Res.Comm.,136,57 (1986)〕。また、この線維芽細胞やアストログリア細胞の産生するNGFの抗原性、分子量、等電点、生物活性は、従来よく研究されていた顎下腺NGFと同一であることが明らかにされている。また線維芽細胞(L-M細胞)およびアストログリア細胞の培養液に種々の神経伝達物質を加えると、カテコールアミン(ノルエピネフリン、エピネフリン、ドーパミン)がNGF合成促進効果を示すことが見出されている〔J.Biol.Chem.,201,6039 (1986)、Febs Lett.,208,258 (1986)〕。

このように、NGFが神経性栄養因子として作用する部位が変性するこれらの神経疾患において、NGFは変性を食い止める治療薬として用いることができるのではないかと期待される。また脳血管障害、脳腫瘍、脳炎、頭部外傷変性疾患、麻酔薬物中毒など脳神経細胞が一旦変性に陥れば、生涯回復することがなく、その結果、知的機能低下、記憶障害のみならず、感情障害、行動異常など様々な障害を引き起こすが、神経線維には可塑性があり、損傷を受けると、その付近の健全な線維から発芽が起こり、障害されたシナプスに変わって新しいシナプスが形成されるので、この時NGFが神経機能の修復再生を促す治療剤として用いることができるのではないかと期待される。

しかしながら、NGFを各種神経疾患の治療に応用しようとした場合、NGFはNGFを必要とする神経細胞の極く近傍に達していなければならないし、中枢

神経疾患の場合も脳細胞の患部に N G F を送り届けなければならないが、血管系を通して N G F を脳内に送り込むことはできない。なぜならば、脳内の血管内皮細胞は、互いに密着結合で結合しており（脳血液関門という）、水、ガス、脂溶性物質以外の物質の血液から脳組織への移行は制限を受けているからであり、高分子物質である蛋白質（N G F も含む）はまったく脳血液関門を通ることが出来ないからである。この N G F を直接脳内に外科的手法を用いて投入することは、現在の技術をもってしても危険が大き過ぎる。

【 0 0 0 5 】

【発明が解決しようとする課題】

成長因子の適用により、適応疾患を治療又は予防するためには成長因子を生体内で誘導する方法があり、この場合は異常な副作用を伴うことなく、安全に疾患の治療又は予防が可能になる。

例えば H G F を外から投与するのではなく、生体内で任意に誘導できるのであれば、肝炎、肝硬変、肝内胆汁うっ滞等の H G F 発現増強を必要とする疾患の治療及び予防に有効である。

また脳内の N G F 産生細胞に N G F を誘導させる物質を到達させることにより、*in vitro* で得られた成果を治療薬として応用することができる。

【 0 0 0 6 】

本発明の目的は天然物由来の、安全性の高い成長因子産生誘導能を有する化合物を提供し、成長因子産生誘導を要する疾患の治療又は予防に有用な医薬や食品を提供することにある。

【 0 0 0 7 】

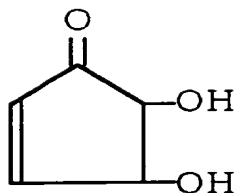
【課題を解決するための手段】

本発明を概説すれば、本発明の第 1 の発明は下記式（化 2）（式（化 1）と同じである。）で表される 4，5－ジヒドロキシ－2－シクロペンテン－1－オン、4－ヒドロキシ－2－シクロペンテン－1－オン及びそれらの誘導体から選択される化合物を有効成分として含有することを特徴とする成長因子産生誘導を要する疾患の治療剤又は予防剤に関する。

【 0 0 0 8 】



【化 2】



【0009】

本発明の第2の発明は、式（化2）で表される4，5－ジヒドロキシ－2－シクロペンテン－1－オン、4－ヒドロキシ－2－シクロペンテン－1－オン及びそれらの誘導体から選択される化合物を有効成分として含有することを特徴とする成長因子産生誘導剤に関する。

本発明の第3の発明は、式（化2）で表される4，5－ジヒドロキシ－2－シクロペンテン－1－オン含有物、4－ヒドロキシ－2－シクロペンテン－1－オン含有物、4，5－ジヒドロキシ－2－シクロペンテン－1－オン誘導体含有物、及び4－ヒドロキシ－2－シクロペンテン－1－オン誘導体含有物から選択されるものを含有、希釈及び／又は添加してなる成長因子産生誘導用食品又は成長因子産生誘導用飲料に関する。

【0010】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を具体的に説明する。

本発明で使用する4，5－ジヒドロキシ－2－シクロペンテン－1－オン（以下、単にシクロペンテノンと称する）の製造方法はいかなる方法でも良く、化学合成法〔カーボハイドレートリサーチ（Carbohydrate Res.）、第247巻、第217～222頁（1993）、ヘルベチカ キミカ アクタ（Helvetica Chimica Acta）、第55巻、第2838～2844頁（1972）〕で合成しても良く、またウロン酸、ウロン酸誘導体、ウロン酸及び／又はウロン酸誘導体を含有する糖化合物、ウロン酸及び／又はウロン酸誘導体を含有する糖化合物含有物から選択される少なくとも1種の物の加熱処理物中に生成するシクロペンテノン、その精製物を使用することもでき、本

発明ではシクロペンテノンを含むこれらの加熱処理物、その部分精製物及び精製物が使用できる。なおこれらはW O 9 8 / 1 3 3 2 8 号公報に記載され、該公報記載の内容は参考としてここに組入れる。

またシクロペンテノン含有物とは特に限定はないが、シクロペンテノンを含む上記加熱処理物、その部分精製物が本発明の第3の発明において特に好適に使用することができる。

本発明において4, 5-ジヒドロキシー-2-シクロペンテン-1-オン誘導体（以下、単にシクロペンテノン誘導体と称す）とはシクロペンテノンの誘導体であって、成長因子産生誘導能を有するものであれば限定はないが、下記式（化3）～（化6）で表されるシクロペンテノン誘導体が例示される。

【0011】

本発明で使用する4-ヒドロキシー-2-シクロペンテン-1-オン（以下、単に4 H C P と称する）の製造方法はいかなる方法でもよく、化学合成法で調製しても良い。その公知の合成法としては、タナカ（Tanaka, T.）らの方法〔テトラヘドロン（Tetrahedron）、第32巻、第1713頁（1976）〕、ナラ（Nara, M.）らの方法〔テトラヘドロン、第36巻、第3161頁（1980）〕、及びジル（Gill, M.）らの方法〔オーストラリアン ジャーナル オブ ケミストリー（Aust. J. Chem.）、第34巻、第2587頁（1981）〕が挙げられる。これらの方法は合成段階が多く複雑であり、収率も低く、効率の良い製造方法ではない。4-シクロペンテン-1, 3-ジオンを塩化セリウム（III）及び水素化ホウ素ナトリウムで還元することによって、1段階で、高収率で4 H C P が得られる。

またペントース、ペントース誘導体、ペントースを含む化合物、及びペントース誘導体を含む化合物から選択される少なくとも1種の物の加熱処理物中に生成する4 H C P、その精製物を使用することもでき、本発明では4 H C P を含むこれらの加熱処理物、その部分精製物及び精製物が使用できる。なおこれらはP C T / J P 9 9 / 0 0 1 0 9 号明細書に記載され、該明細書記載の内容は参考としてここに組入れる。

また4 H C P 含有物とは特に限定はないが、4 H C P を含む上記加熱処理

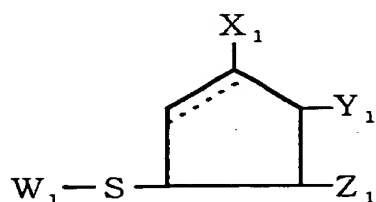
物、その部分精製物が本発明の第 3 の発明において特に好適に使用することができる。

また 4 H C P 誘導体とは 4 H C P の誘導体であって、成長因子産生誘導能を有するものであれば限定はないが、下記式（化 7）、（化 8）で表されるその誘導体が例示される。

なお本発明はこれらのシクロペンテノン誘導体含有物、4 H C P 誘導体含有物も使用できる。またシクロペンテノン、シクロペンテノン誘導体、4 H C P、4 H C P 誘導体のそれぞれの光学活性体若しくはそれらの塩を使用することができる。

【0012】

【化 3】

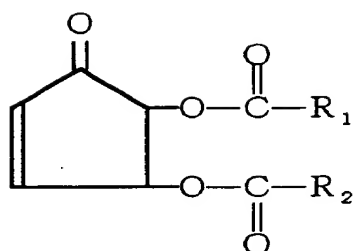


【0013】

（式中、5員環内の点線で示した結合子は当該5員環が、二重結合を有するシクロペンテン環、或いはそれが飽和されたシクロペンタン環のいずれでもよいことを意味する。そして、シクロペンテン環の場合、 $X_1$ はOH、 $Y_1$ は=O、 $Z_1$ はHであり、他方シクロペンタン環の場合、 $X_1$ は=O、 $Y_1$ はOH、 $Z_1$ はOHである。また $W_1$ はSH基含有化合物からSH基を除いた残基である）

【0014】

【化4】

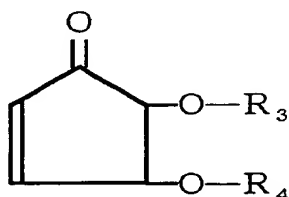


【0015】

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ は同じであっても異なっても良く、水素、脂肪族基、芳香族基又は芳香脂肪族基である)

【0016】

【化5】

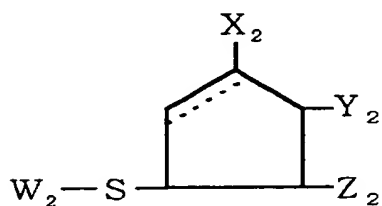


【0017】

(式中、 $R_3$ 、 $R_4$ は同じであっても異なっても良く、水素、脂肪族基、芳香族基又は芳香脂肪族基である。但し、 $R_3=R_4=H$ の場合を除く)

【0018】

【化6】



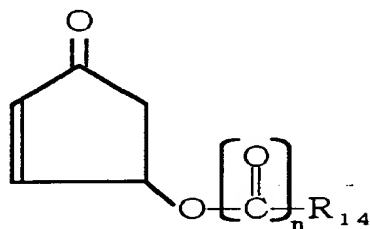
【0019】

[式中、5員環内の点線で示した結合子は、当該5員環が、二重結合を有するシ

クロペンテン環、或いはそれが飽和されたシクロペンタン環のいずれでもよいことを意味する。そして、シクロペンテン環の場合、 $X_2$ は $OR_5$ 、 $Y_2$ は $=O$ 、 $Z_2$ はHであり、他方シクロペンタン環の場合、 $X_2$ は $=O$ 、 $Y_2$ は $OR_6$ 、 $Z_2$ は $OR_7$ であり、 $R_5$ は $R_8$ 、又は $-(CO)-R_9$ 、 $R_6$ はH、 $R_{10}$ 、又は $-(CO)-R_{11}$ 、 $R_8$ はH、 $R_{12}$ 、又は $-(CO)-R_{13}$  ( $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ は同じであっても異なってもよく、脂肪族基、芳香族基、又は芳香脂肪族基であり、 $R_9$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{13}$ はHでもよい) を意味する。但し $R_6=R_7=H$ を除く。また $W_2$ はSH基含有化合物からSH基を除いた残基である]

【0020】

【化7】

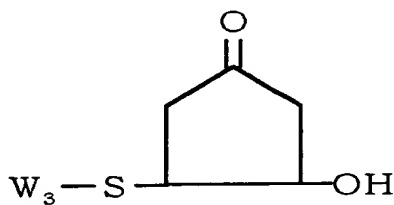


【0021】

(式中、 $R_{14}$ は脂肪族基、芳香族基、又は芳香脂肪族基であり、 $n$ は0又は1である。但し、 $n=0$ で $R_{14}$ がHの場合を除く)

【0022】

【化8】



【0023】

(式中、 $W_3$ はSH基含有化合物からSHを除いた残基である)

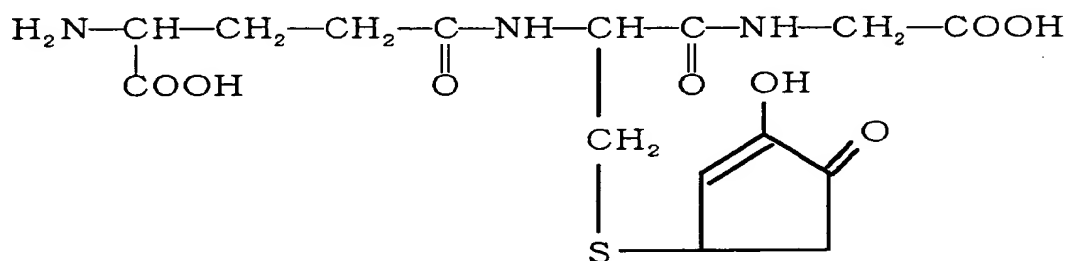
【0024】

式(化3)で表されるシクロペンテノン誘導体についてはWO98/3929

1号公報に詳細に記載されており、当該誘導体はシクロペンテノンとSH基含有化合物、例えばシステイン、グルタチオン等とを反応させることにより得ることができる。またシクロペンテノン含有物にSH基含有化合物を添加することによって、当該シクロペンテノン誘導体含有物を得ることができる。当該誘導体の例としては下記式（化9）～（化12）で表される化合物がある。なお以下、式（化9）で表される化合物を単にGMと称す。

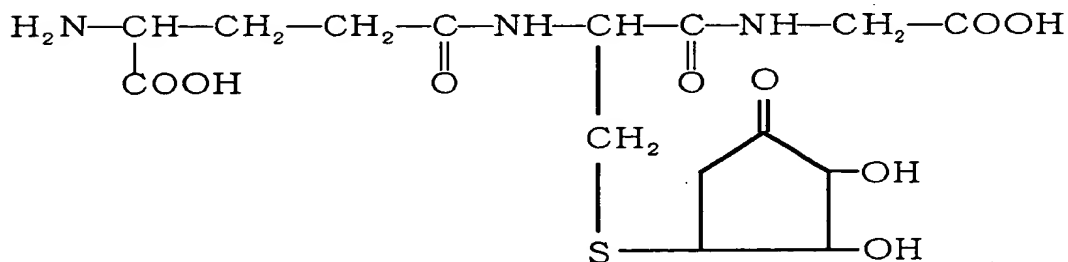
【0025】

【化9】



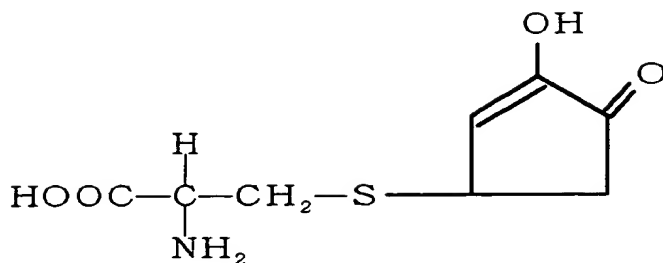
【0026】

【化10】



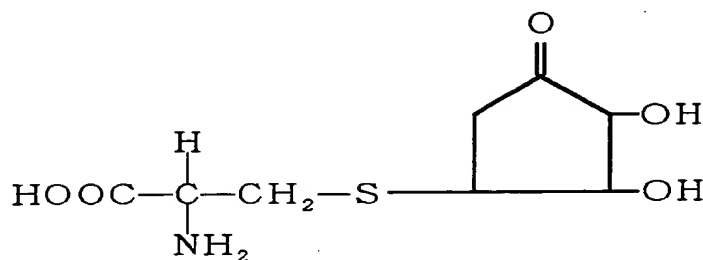
【0027】

【化 1 1】



【0028】

【化 1 2】



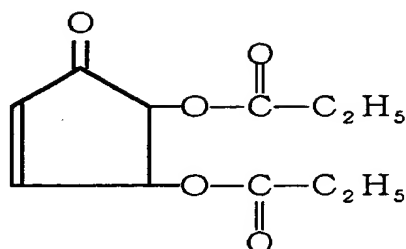
【0029】

式（化 4）で表されるシクロペンテノン誘導体については WO 98/40346 号公報、特願平 10-231659 号明細書に詳細に記載されており、シクロペンテノンと脂肪族基、芳香族基又は芳香脂肪族基を有するカルボン酸及び／又はその反応性誘導体とを、同時又は順次反応させることにより得ることができる。当該シクロペンテノン誘導体としては、ジアセチルシクロペンテノン、ジベンゾイルシクロペンテノン、ジヘキサノイルシクロペンテノン、ジミリストイルシクロペンテノン、ジオクタノイルシクロペンテノン、ジ-3-オクテノイルシクロペンテノン、ジブチリルシクロペンテノン、ジデカノイルシクロペンテノン、ジバレリルシクロペンテノン、ジプロピオニルシクロペンテノン、ジ-2-ヘキセノイルシクロペンテノン、ジイソブチリルシクロペンテノン、ジメトキシアセチルシクロペンテノン、メトキシフマリルシクロペンテノン、メトキシマレイルシクロペンテノン等が例示される。下記式（化 1 3）にジプロピオニルシクロペ

ンテノンの構造を示す。また下記式（化14）にジベンゾイルシクロペンテノンの構造を示す。

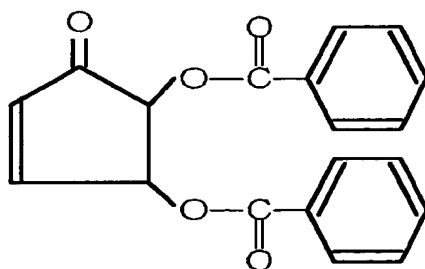
【0030】

【化13】



【0031】

【化14】



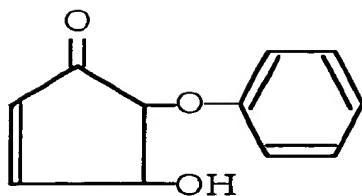
【0032】

式（化5）で表されるシクロペンテノン誘導体についてはWO99/00349号公報に詳細に記載されており、シクロペンテノンと脂肪族基、芳香族基又は芳香脂肪族基を有するアルコール及び／又はその反応性誘導体とを、同時又は順次反応させることにより得ることができる。当該シクロペンテノン誘導体としては4-ベンジルシクロペンテノンエーテル、5-ベンジルシクロペンテノンエーテル、4,5-ジベンジルシクロペンテノンエーテル、4-tert-ブチルシクロペンテノンエーテル、5-tert-ブチルシクロペンテノンエーテル、4,5-ジtert-ブチルシクロペンテノンエーテルが例示される。5-ベンジルシクロペンテノンエーテルの構造を下記式（化15）に、4,5-ジtert-ブチルシクロペンテノンエーテルの構造を下記式（化16）に示す。



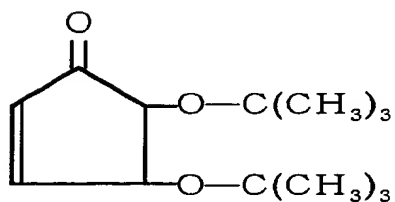
【 0 0 3 3 】

【 化 1 5 】



【 0 0 3 4 】

【 化 1 6 】

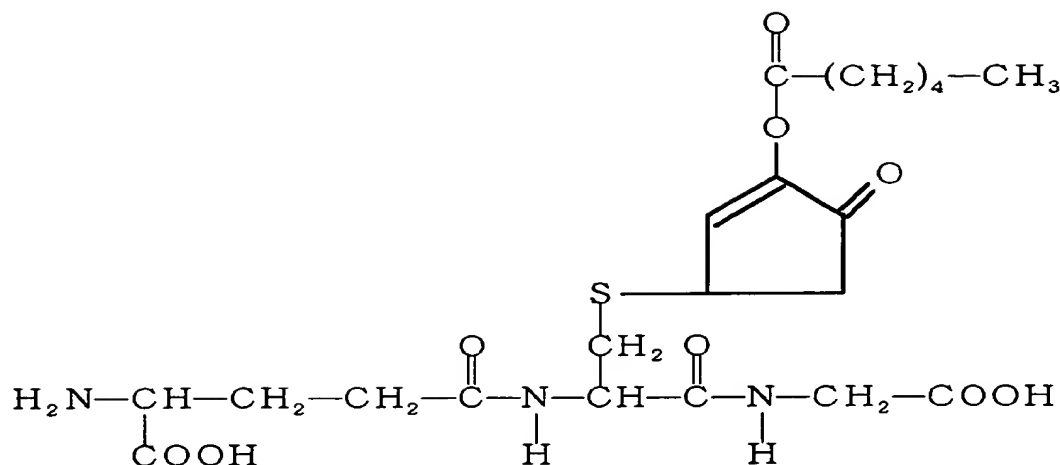


【 0 0 3 5 】

式（化 6）で表されるシクロペンテノン誘導体については特願平 1 0 - 2 3 2 7 4 6 号明細書に詳細に記載されており、式（化 4）で表される化合物又は式（化 5）で表される化合物と S H 基含有化合物、例えばシステイン、グルタチオン等とを反応させることにより得ることができる。当該シクロペンテノン誘導体含有物を得ることができる。当該誘導体の例としては下記式（化 1 7）、（化 1 8）でそれぞれ表される化合物がある。

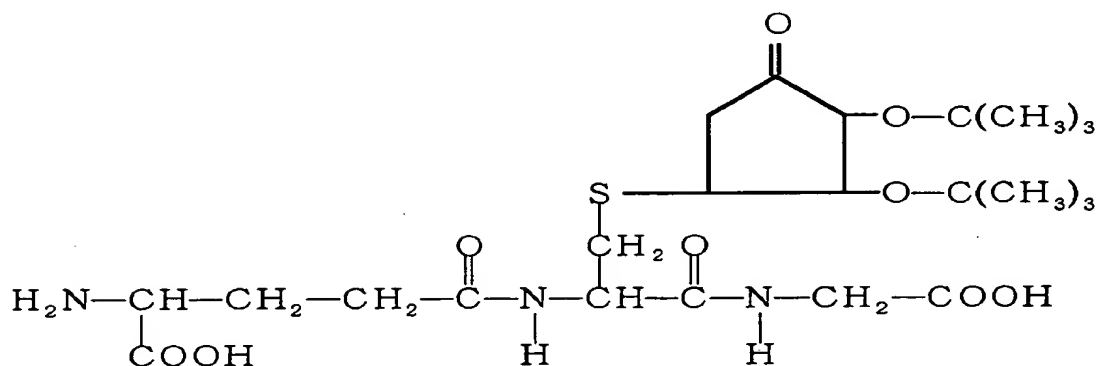
【 0 0 3 . 6 】

【化 17】



【0037】

【化 18】



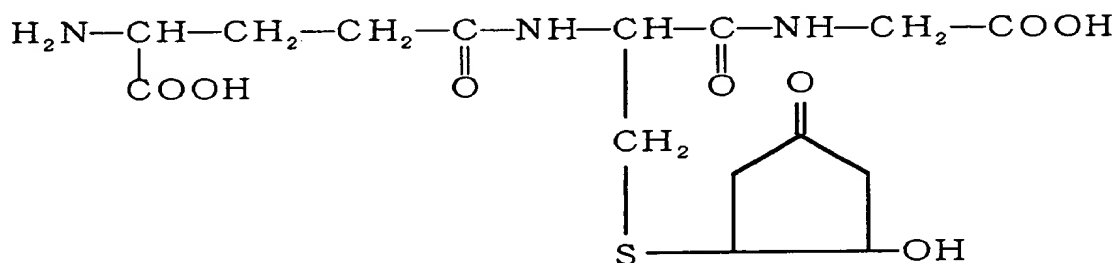
【0038】

式（化 7）で表される 4HCP 誘導体は、4HCP と脂肪族基、芳香族基又は芳香脂肪族基を有するカルボン酸及び／又はその反応性誘導体とを反応させること、又は 4HCP と脂肪族基、芳香族基又は芳香脂肪族基を有するアルコール及び／又はその反応性誘導体と反応させることにより得ることができる。

【0039】

式（化 8）で表される 4HCP 誘導体は PCT/JP99/00109 号明細書に記載のように、4HCP と SH 基含有化合物、例えばシステイン、グルタチ

【化19】



【 0 0 4 1 】

本発明における産生誘導を要する成長因子とは特に限定はないが、HGF、NGF、上皮成長因子、ミルク由来成長因子、線維芽細胞成長因子、脳由来線維芽細胞成長因子、酸性線維芽細胞成長因子、血小板由来成長因子、血小板塩基性タンパク、結合組織活性化ペプチド、インスリン様成長因子、コロニー形成刺激因子、エリスロポエチン、スロンボポエチン、T細胞成長因子、インターロイキン類（インターロイキン2、3、4、5、7、9、11、15）、B細胞成長因子、軟骨由来因子、軟骨由来成長因子、骨由来成長因子、骨格成長因子、内皮細胞成長因子、内皮細胞由来成長因子、眼由来成長因子、精巢由来成長因子、セルトリ細胞由来成長因子、乳腺刺激因子、脊髄由来成長因子、マクロファージ由来成長因子、リサイクル間葉成長因子等が例示される。

【 0 0 4 2 】

HGFは肝細胞増殖作用、タンパク合成促進作用、胆汁うっ滞改善作用、さらには薬剤による腎障害の予防作用などを示す。またHGFのmRNAは脳、腎臓、肺等でも合成されており、肝実質細胞、腎細尿管細胞、表皮細胞等にも増殖活性がある、中胚葉性細胞成長因子である。従って、肝細胞増殖因子の産生を誘導することにより、肝炎、重症肝炎、肝硬変および肝内胆汁うっ滞、慢性腎炎、肺

炎、創傷の治療又は予防を行うことができる。

【 0 0 4 3 】

NGFは神経細胞の生存や機能を維持したり、NGFの濃度勾配に従って神経細胞を伸長させたりする内因性の成長因子であり、NGFの産生を誘導することにより、アルツハイマー病等の老人痴呆症や末梢神経障害、脳血管障害、脳腫瘍、脳尖、頭部外傷変性疾患、麻酔薬物中毒などによる神経機能の修復再生を要する疾患の治療又は予防を行うことができる。

【 0 0 4 4 】

インスリン様増殖因子は種々の細胞に多彩な生理作用を有し、インスリン様増殖因子の産生を誘導することによって、II-型糖尿病（インスリン非依存性）や成長障害疾患（小人症）の治療又は予防を行うことができる。

【 0 0 4 5 】

なおシクロペンテノン、シクロペンテノン誘導体、4HCP及び4HCP誘導体はインターロイキン12産生誘導能を示し、シクロペンテノン、シクロペンテノン誘導体、4HCP及び4HCP誘導体から選択される化合物を有効成分とするインターロイキン12産生誘導剤が提供される。当該製剤はそれ自体公知の方法により、製剤化することができ、インターロイキン12産生誘導を要する疾患の治療剤又は予防剤として使用することができる。

インターロイキン12は抗原感作時にAPCより産生され、Th<sub>1</sub>細胞を誘導する。Th<sub>1</sub>細胞はキラーT細胞を活性化し、生体防御に関与する免疫系が亢進され、細菌、ウイルス感染細胞、がん細胞等に障害をあたえ、インターロイキン12の産生を誘導することによって、細菌性疾患、ウイルス性疾患やヒトがんの治療又は予防を行うことができる。

【 0 0 4 6 】

シクロペンテノン、シクロペンテノン誘導体、4HCP及び4HCP誘導体から選択される化合物は成長因子産生誘導能を有し、これらの化合物を有効成分として成長因子産生を要する疾患の治療剤又は予防剤を製造することができる。

治療剤又は予防剤としては、シクロペンテノン、シクロペンテノン誘導体、4HCP及び4HCP誘導体から選択される化合物を有効成分とし、これを公知の

医薬用担体と組合せ製剤化すればよい。一般的には、当該組成物を薬学的に許容できる液状又は固体状の担体と配合し、かつ必要に応じて溶剤、分散剤、乳化剤、緩衝剤、安定剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を加えて、錠剤、顆粒剤、散剤、粉末剤、カプセル剤等の固形剤、通常液剤、懸濁剤、乳剤等の液剤とすることができる。またこれを使用前に適当な担体の添加によって液状となし得る乾燥品とすることができる。

#### 【 0 0 4 7 】

当該治療剤又は予防剤は、経口剤や、注射剤、点滴用剤等の非経口剤のいずれによっても投与することができる。

医薬用担体は、上記投与形態及び剤型に応じて選択することができ、経口剤の場合は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩等が利用される。また経口剤の調製に当っては、更に結合剤、崩壊剤、界面活性剤、潤沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を配合することもできる。

一方、非経口剤の場合は、常法に従い当該治療剤又は予防剤の有効成分であるシクロペンテノン、シクロペンテノン誘導体、4 H C P 及び 4 H C P 誘導体から選択される化合物を希釈剤としての注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等に溶解ないし懸濁させ、必要に応じ、殺菌剤、安定剤、等張化剤、無痛化剤等を加えることにより調製される。

本発明の治療剤又は予防剤は、製剤形態に応じた適当な投与経路で投与される。投与方法も特に限定はなく、内用、外用及び注射によることができる。注射剤は、例えば静脈内、筋肉内、皮下、皮内等に投与することができ、外用剤には座剤等も包含される。

治療剤又は予防剤としての投与量は、その製剤形態、投与方法、使用目的及びこれに適用される患者の年齢、体重、症状によって適宜設定され、一定ではないが一般には製剤中に含有される有効成分の量が成人 1 日当り  $10 \mu g \sim 200 mg / kg$  である。もちろん投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、あるいは範囲を超えて必要な場合もある。

る。本発明の薬剤はそのまま経口投与するほか、任意の飲食品に添加して日常的に摂取させることもできる。

【0048】

本発明のシクロペンテノン、シクロペンテノン誘導体、4HCP及び4HCP誘導体から選択される化合物を有効成分として含有する成長因子産生誘導剤は、上記の治療剤又は予防剤に準じ製造することができる。当該成長因子産生誘導剤は成長因子の誘導方法に使用することができ、成長因子の機能研究や、成長因子に関連する医薬のスクリーニングに有用である。

【0049】

シクロペンテノン含有物、シクロペンテノン誘導体含有物、4HCP含有物及び4HCP誘導体含有物から選択されるものを有効成分として含有、希釈及び／又は添加してなる成長因子産生誘導用食品又は成長因子産生誘導用飲料の製造法は、特に限定はないが、調理、加工及び一般に用いられている食品又は飲料の製造法による製造を挙げることができ、製造された食品又は飲料に有効量の生理作用を有するシクロペンテノン含有物、シクロペンテノン誘導体含有物、4HCP含有物及び4HCP誘導体含有物から選択されるものが含有されていれば良く、成長因子産生促進作用を有する機能性食品又は飲料とすることができる。

【0050】

本発明で使用するシクロペンテノン、シクロペンテノン誘導体、4HCP及び4HCP誘導体はその生理活性の有効量の投与を行っても毒性は認められない。またそれらの含有物も毒性は認められない。

例えば経口投与の場合、シクロペンテノン、GM、4HCP、ジプロピオニルシクロペンテノン、ジヘキサノイルシクロペンテノン、ジ-2-ヘキセノイルシクロペンテノン、ジイソブチルシクロペンテノン、ジベンゾイルシクロペンテノン、4-*t*-ブチルシクロペンテノンエーテル、4,5-ジ-*t*-ブチルシクロペンテノンエーテル若しくはこれらの光学活性体又はそれらの塩のいずれかを100mg/kgでマウスに単回投与しても死亡例は認められない。

【0051】

【実施例】

以下、実施例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。なお、実施例における%は重量%を意味する。

## 【0052】

## 参考例1

(1) 10gのD-グルクロン酸(シグマ社製 G 5269)を1リットルの水に溶解し、121℃で4時間加熱した後約10mlになるまで減圧下濃縮した。これに酢酸ブチル：酢酸：水=3：2：2混合液の上層40mlを加えて混合後、遠心によって得た上清を減圧下約10mlまで濃縮した。

## 【0053】

上記抽出液をカラムクロマトグラフィー用シリカゲルBW-300SP(2×28cm、富士シリシア化学社製)にアプライし、酢酸ブチル：酢酸：水=3：2：2の上層を溶離液としてコンプレッサーで0.2kg/cm<sup>2</sup>に加圧し、毎分5mlの流速で分離を行った。1画分当り10mlになるようにフラクショネーションを行い、各画分の一部をとって薄層クロマトグラフィーで分析したところ61番から80番までの画分に高純度のシクロペンテノンが含まれていた。これらの画分を集めて減圧下濃縮した後40mlのクロロホルムで抽出し、抽出液を減圧下濃縮することによって100mgのシクロペンテノンを得た。

## 【0054】

この画分をパルパックタイプSカラムを用いた順相HPLCで分離し、215nmの紫外吸収で検出したところ、純度は98%であった。

## 【0055】

(2) シクロペンテノン30mg、DMA P 16mg、トリエチルアミン66mg及び無水プロピオン酸(東京化成工業社製 P0513)86mgを5.9mlのジクロロメタンに溶解し、氷冷下1時間反応させた。この反応液をクロロホルム：メタノール=200：1を展開溶媒としたシリカゲル薄層クロマトグラフィーによって展開し、Rf=0.5~0.6の部分のシリカゲルを薄層から掻き取り、クロロホルムで抽出することによって31mgのジプロピオニルシクロペンテノンを得た。

【0056】

得られたジプロピオニルシクロペンテノンの核磁気共鳴による構造解析結果を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$

$\delta$  7.45 (1H, dd,  $J_{2-3}=6.27\text{ Hz}$ ,  $J_{3-4}=2.15\text{ Hz}$ , H-3)、6.42 (1H, dd,  $J_{2-3}=6.27\text{ Hz}$ ,  $J_{3-4}=1.49\text{ Hz}$ , H-2)、5.91 (1H, m, H-4)、5.16 (1H, d,  $J_{4-5}=2.97\text{ Hz}$ , H-5)、2.46 (2H, dd,  $J=15.01$ ,  $7.59\text{ Hz}$ )、2.42 (2H, dd,  $J=15.01$ ,  $7.59\text{ Hz}$ )、1.18 (6H, d,  $J=7.59$ ,  $7.59\text{ Hz}$ )

【0057】

(3) シクロペンテノンの1M水溶液  $100\text{ }\mu\text{l}$  と  $200\text{ mM}$  グルタチオン (還元型: ナカライテスク社販売: 170-10) 水溶液 (pH 3.0)  $500\text{ }\mu\text{l}$  を混合し、 $60^\circ\text{C}$  で5時間反応させた。この反応液を  $0.5\text{ }\mu\text{m}$  コスモナイスフィルターでろ過し、以下の条件でHPLCで分離した。

カラム: TSK gel ODS-80Ts ( $5\text{ }\mu\text{m}$ )、 $20\text{ mm}\times 25\text{ cm}$

移動相: A 0.1% TFA 水溶液

B 0.1% TFA / 50% アセトニトリル 水溶液

流速:  $7.5\text{ ml}/\text{分}$

グラジエント: 10分間移動相A  $\rightarrow$  55分かけて移動相AからA:B=1:1  $\rightarrow$  15分かけて移動相A:B=1:1から移動相B

検出:  $220\text{ nm}$  における吸光度

上記反応液  $200\text{ }\mu\text{l}$  をHPLCにかけ、保持時間 35.7分、36.1分のピークを分取し、それぞれ減圧下濃縮乾固し、乾固物  $5.5\text{ mg}$  を得た。

【0058】

この乾固物の構造を解析した。核磁気共鳴 (NMR) スペクトル、質量スペクトル (MS) を測定した。その結果を以下に示す。

$^1\text{H-NMR}$

$\delta$  2.09 (2H, m, 5'-H), 2.28 (1H, dd,  $J=13.0$ ,



20.0 Hz, 5-H), 2.44 (2H, m, 4'-H), 2.78 (1H, dd, J=8.5, 14.0, 1'-H), 2.85又は2.89 (1H, dd, J=3.0, 6.0 Hz, 5-H), 2.92又は2.95 (1H, dd, J=1.0, 5.5 Hz, 1'-H), 3.86 (2H, s, 9'-H), 3.95 (2H, m, 4-H, 6'-H), 4.46 (1H, m, 2'-H), 6.47又は6.49 (1H, d, J=3.0 Hz, 3-H)

試料は0.1N DCl重水溶液に溶解し、HODの化学シフト値を4.65 ppmとして表した。

【0059】

$^{13}\text{C}$ -NMR

δ 26.3 (5'-C), 31.7 (4'-C), 31.9又は32.1 (1'-C), 39.3 (4-C), 41.9 (9'-C), 42.2又は42.3 (5-C), 53.3 (6'-C), 54.1 (2'-C), 133.5 (3-C), 154.4 (2-C), 173付近 (3'-C, 7'-C, 8'-C, 10'-C), 205.8 (1-C)

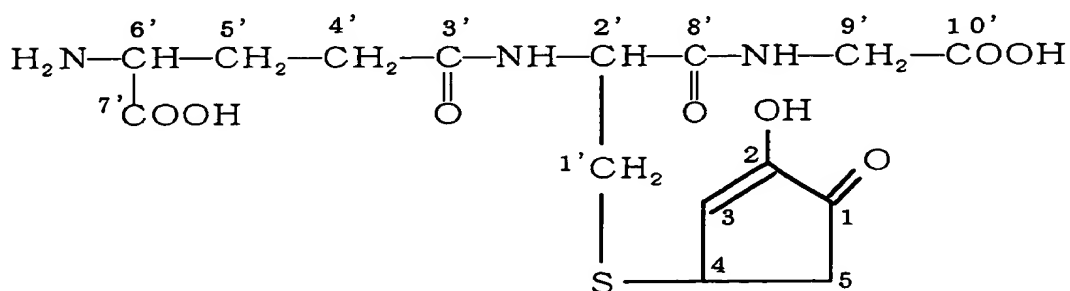
試料は0.1N DCl重水溶液に溶解し、ジオキサンの化学シフト値を67.4 ppmとして表した。

【0060】

なお、 $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMRのピークの帰属の番号は下記式(化20)のとおりである。

【0061】

【化20】



【0062】

FAB-MS

$m/z$  404 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 426 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>

グリセロールをマトリックスに用いた。

UV  $\lambda_{max}$  251 nm (水)

IR  $\nu_{max}^{KBr}$   $cm^{-1}$  2949, 1710, 1660, 1539, 140

4, 1203

拡散反射法によって行った。

【0063】

以上の結果から、乾固物はGM、すなわち2-ヒドロキシ-4-グルタチオン-S-イル-2-シクロペンテン-1-オン (2-hydroxy-4-glutathion-S-yl-2-cyclopenten-1-one) であった。

【0064】

実施例1

ラット繊維芽L-M細胞(ATCC CCL-1.2)を0.5%のバクトペプトン(ギブコ社製)を含むM199培地(ギブコ社製)で $1.0 \times 10^5$ 細胞/mlに懸濁し24穴プレートに1mlずつまき無菌的に培養した。2日間培養後、培地をとり除き、0.5%のウシ血清アルブミン(シグマ社製)を含むM199培地に置き換えた。これにシクロペンテノン(終濃度1~25  $\mu M$ )、4HCP(アルドリッチ社製)(終濃度12.5  $\mu M$ )、ジプロピオニルシクロペンテノン(終濃度3.1~9.4  $\mu M$ )を添加し、24時間培養した。

【0065】

培養終了後、培養液中の神経成長因子の濃度をエンザイムイムノアッセイ法(NGF Emax Immuno Assay System:プロメガ社製)にて測定した。結果、シクロペンテノン、4HCP、ジプロピオニルシクロペンテノンは濃度依存的にL-M細胞の神経成長因子産生を促進した。結果を表1~表4に示す。

【0066】

【表 1】

表1 シクロペンテノンによる神経成長因子産生誘導

| シクロペンテノン濃度 ( $\mu$ M) | 神経成長因子濃度 (ng/ml) |
|-----------------------|------------------|
| 0                     | 0.570            |
| 1                     | 0.700            |
| 2.5                   | 0.740            |
| 5                     | 0.870            |
| 7.5                   | 0.900            |
| 10                    | 1.080            |
| 12.5                  | 1.340            |
| 15                    | 1.550            |
| 17.5                  | 2.150            |
| 20                    | 1.900            |
| 25                    | 1.540            |

【0067】

【表 2】

表2 4HCPによる神経成長因子産生誘導

| 4HCP濃度 ( $\mu$ M) | 神経成長因子濃度 (ng/ml) |
|-------------------|------------------|
| 0                 | 0.138            |
| 12.5              | 0.327            |

【0068】

## 【表3】

表3 シプロピオニルシクロペンテノンによる神経成長因子産生誘導

| シプロピオニルシクロペンテノン濃度 ( $\mu\text{M}$ ) | 神経成長因子濃度 ( $\text{ng/ml}$ ) |
|-------------------------------------|-----------------------------|
| 0                                   | 0.132                       |
| 3.1                                 | 0.164                       |
| 6.3                                 | 0.259                       |
| 9.4                                 | 0.257                       |

## 【0069】

## 【表4】

表4 シクロペンテノンによる神経成長因子産生誘導 (タイムコース)

| シクロ<br>ペンテノン<br>濃度 ( $\mu\text{M}$ ) | 培養時間                        |       |       |       |       |       |
|--------------------------------------|-----------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                                      | 0時間                         | 3時間   | 6時間   | 12時間  | 24時間  | 48時間  |
|                                      | 神経成長因子濃度 ( $\text{ng/ml}$ ) |       |       |       |       |       |
| 0                                    | 0.000                       | 0.028 | 0.233 | 0.575 | 0.658 | 0.736 |
| 15                                   | 0.000                       | 0.050 | 0.359 | 0.686 | 1.186 | 1.236 |
| 17.5                                 | 0.000                       | 0.054 | 0.205 | 0.635 | 1.535 | 1.492 |
| 20                                   | 0.000                       | 0.082 | 0.179 | 0.581 | 1.681 | 1.874 |

## 【0070】

さらに、これら以外のシクロペンテノン誘導体も同様にL-M細胞の神経成長因子産生を促進した。

## 【0071】

## 実施例2

$5 \times 10^4 \text{ cells/cm}^2$  となるように10%牛胎児血清を含んだDME培地に懸濁したMRC-5細胞(CCL171:大日本製薬社製、code. 02-021)を48穴の細胞培養プレートに入れ、37℃、5%CO<sub>2</sub>存在下で2

4時間培養後に1%牛胎児血清を含んだDME培地に交換した。その後、試料を添加し、さらに24時間培養した後、培地を回収し、Quantikine Human Hepatocyte Growth Factor (HGF) ELISA Kit (フナコシ社製、Code. RS-0641-00)を用いて、培地中のHGFの量を測定した。

コントロールとして蒸留水を添加した。シクロペンテノン及びその誘導体を添加した細胞群は全て、無添加のコントロールより有意にHGFの生産量が増加していた。このことより、シクロペンテノン及びその誘導体には、HGFの産生誘導活性があることが示された。

【0072】

### 実施例 3

(1) ヒト細胞株であるHs68細胞(ATCC CRL-1635)を10%ウシ胎児血清(FBS: バイオウイタッカー社製)を含むD-MEM培地(ギブコBRL社製)にて、5%CO<sub>2</sub>存在下、37℃で細胞が培養器に飽和になるまで培養し、トリプシン-EDTA溶液(バイオウイタッカー社製)で細胞を3×10<sup>5</sup>個/mlとなるように上記培地に懸濁し、96穴マイクロタイタープレートの各ウェルに200μlずつ分注した。培養5日後、ほぼ細胞が培養器に飽和になった時点で培地を捨て、5、10、20、40、100又は200μMの4HCPを含有する培地を加えた。96時間のタイムコースを取って、24時間ずつ経時的に培養上清を回収し、Hs68細胞におけるヒトインスリン様増殖因子-1(hIGF-1)産生誘導に対する4HCPの影響をhIGF-1のELISA-キット(ダイアグノスティックス システム ラボ 社製)を用いて測定した。

その結果、Hs68細胞において、100μM以上の4HCPを添加した場合には、hIGF産生誘導活性は24時間目に最大となり、それから経時的に減少した。結果を表5に示す。

【0073】

【表 5】

| 4HCP                 | 培養時間                     |      |      |      |
|----------------------|--------------------------|------|------|------|
|                      | 24時間                     | 48時間 | 72時間 | 96時間 |
| 濃度 ( $\mu\text{M}$ ) | hIGF-1 産生誘導活性<br>(ng/ml) |      |      |      |
| 0                    | 0                        | 0    | 0    | 0    |
| 40                   | 0                        | 0    | 0    | 0    |
| 100                  | 39.9                     | 10.0 | 9.6  | 4.4  |
| 200                  | 37.9                     | 10.4 | 9.9  | 4.2  |

## 【0074】

(2) Hs 68 細胞を 10%ウシ胎児血清を含む D-MEM 培地にて、5%  $\text{CO}_2$  存在下、37℃でコンフルエントになるまで培養し、トリプシン-EDTA 溶液で細胞を  $3 \times 10^5$  個/ml となるように上記培地に懸濁し、96穴マイクロタイタープレートの各ウェルに  $200 \mu\text{l}$  ずつ分注した。培養 5~7 日後、ほぼコンフルエントになった時で培地を捨て、0、2.5、5、10、又は  $20 \mu\text{M}$  のシクロペンテノン、又は GM を含有する上記培地を加えた。

48 時間のタイムコースを取って、1、3、6、12、24、48 時間で、経時的に培養上清を回収し、Hs 68 細胞における hIGF-1 産生（発現誘導）に対するシクロペンテノン又は GM の影響を hIGF-1 の ELISA-Kit を用いて測定した。

## 【0075】

その結果、Hs 68 細胞において、 $10 \sim 20 \mu\text{M}$  の GM を添加した場合は、添加後 3 時間から hIGF-1 が産生され、6 時間後には無添加の対照と比べ、倍の hIGF-1 が産生された。

また  $10 \sim 20 \mu\text{M}$  のシクロペンテノンを添加した場合は、添加後 1 時間から 6 時間にかけて、hIGF-1 の産生が認められた。

【 0 0 7 6 】

以上、4 H C P、シクロペンテノン、GMはh I G F - 1 産生誘導活性を示した。また他のシクロペンテノン誘導体も同様の活性を示した。

【 0 0 7 7 】

実施例 4

( 1 ) 注射剤

生理食塩液にシクロペンテノン又はGMを1 %濃度で加え、注射剤を作製した。

( 2 ) 錠剤

ジプロピオニルシクロペンテノン又は4 H C Pの1 0 0 m g と微結晶性セルロースの適量とを含有する錠剤を調製し、糖衣を施し、各錠剤を作製した。

【 0 0 7 8 】

参考例 2

d d Yマウス(メス、5週齢、体重約25 g)は日本エスエルシーより購入し、1週間の予備飼育の後、実験に用いた。マウスの腹腔内に $1 \times 10^6$  cellsのエーリッヒがん細胞を接種し、接種1日後に10 mg / kgのシクロペンテノンを腹腔内投与した。癌細胞接種から8日または12日後にマウスを断頭、放血死させ、対照群の腹水貯留量と同量(2 ml)の1 %牛血清アルブミン(シグマ社)を含んだPBS (-) (日水製薬)をマウスの腹腔内に注入し、よくマッサージした後、回収した。対照群では腹水を直接回収した。

回収した腹水および腹腔洗浄液は2000 rpm、5分間遠心分離後、上清を回収してインターロイキン12量をマウスインターロイキン12測定用ELISAキット(エンドジェン社)を用いて定量した。

【 0 0 7 9 】

がん細胞接種8日後、および12日後の各マウスの腹腔内インターロイキン12量を表6に示す。がん細胞接種8日後の対照群では3例のマウス全てで検出限界以下であったのに対し、シクロペンテノン投与群では、各マウスにおいて、シクロペンテノンのインターロイキン12の産生誘導活性が認められ、局所のT細胞およびNK / LAK細胞が活性化された状態にあることが示された。また、が

ん細胞接種 12 日後においてもシクロペンテノン投与群では腹腔内にインターロイキンが確認され、免疫賦活による抗腫瘍効果が発現されていた。またシクロペンテノン誘導体も、同様に、インターロイキン 12 産生誘導活性を示した。

【0080】

【表 6】

| 腹腔内インターロイキン 12 量 (pg/ml) |      |    |             |      |       |      |
|--------------------------|------|----|-------------|------|-------|------|
| 対照群                      |      |    | シクロペンテノン投与群 |      |       |      |
| 8 日後                     | ND   | ND | ND          | 11.0 | 100.0 | 25.0 |
| 12 日後                    | 全例死亡 |    |             | 43.0 | 97.2  | 66.4 |

ND: 検出限界以下

【0081】

【発明の効果】

本発明により成長因子産生誘導活性を示す化合物を有効成分として含有する成長因子産生を要する疾患に有効な医薬が提供される。該医薬は、生体内における HGF 産生誘導活性、NGF 産生誘導活性、hIGF 産生誘導活性等を有し、肝炎、アルツハイマー症、糖尿病、がん等のこれらの成長因子の産生を必要とする疾患の治療剤又は予防剤として有用である。

更に、成長因子産生誘導能を有するシクロペンテノン含有物、シクロペンテノン誘導体含有物、4HCP 含有物、4HCP 誘導体含有物から選択されるものを用いて飲食品を製造することが可能になり、日常の飲食品として摂取することにより、成長因子の産生を要する疾患の症状改善等が可能となる。

従って、シクロペンテノン含有物、シクロペンテノン誘導体含有物、4HCP 含有物、4HCP 誘導体含有物から選択されるものを有効成分とする機能性飲食品は、その成長因子産生誘導作用により、生体の恒常性の維持に有用な機能性飲食品である。

また成長因子の産生誘導剤も提供され、当該誘導剤は成長因子の機能研究、成



長因子に関連する疾病用医薬のスクリーニングに有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 天然物由来の、安全性の高い生理機能物質の用途を提供する。

【解決手段】 4, 5－ジヒドロキシー２－シクロペンテンー１－オン、4－ヒドロキシー２－シクロペンテンー１－オン及びそれらの誘導体から選択される化合物を有効成分として含有する成長因子産生誘導を要する疾患の治療剤又は予防剤。

上記の化合物から選択される化合物を含有する製剤。上記の化合物を有効成分とする食品、飲料としての用途。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 5 9 1 0 3 8 1 4 1 ]

1. 変更年月日 1 9 9 1 年 2 月 4 日

[変更理由] 新規登録

住 所 京都府京都市伏見区竹中町 6 0 9 番地

氏 名 寶酒造株式会社



11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100  
101  
102  
103  
104  
105  
106  
107  
108  
109  
110  
111  
112  
113  
114  
115  
116  
117  
118  
119  
120  
121  
122  
123  
124  
125  
126  
127  
128  
129  
130  
131  
132  
133  
134  
135  
136  
137  
138  
139  
140  
141  
142  
143  
144  
145  
146  
147  
148  
149  
150  
151  
152  
153  
154  
155  
156  
157  
158  
159  
160  
161  
162  
163  
164  
165  
166  
167  
168  
169  
170  
171  
172  
173  
174  
175  
176  
177  
178  
179  
180  
181  
182  
183  
184  
185  
186  
187  
188  
189  
190  
191  
192  
193  
194  
195  
196  
197  
198  
199  
200  
201  
202  
203  
204  
205  
206  
207  
208  
209  
210  
211  
212  
213  
214  
215  
216  
217  
218  
219  
220  
221  
222  
223  
224  
225  
226  
227  
228  
229  
230  
231  
232  
233  
234  
235  
236  
237  
238  
239  
240  
241  
242  
243  
244  
245  
246  
247  
248  
249  
250  
251  
252  
253  
254  
255  
256  
257  
258  
259  
260  
261  
262  
263  
264  
265  
266  
267  
268  
269  
270  
271  
272  
273  
274  
275  
276  
277  
278  
279  
280  
281  
282  
283  
284  
285  
286  
287  
288  
289  
290  
291  
292  
293  
294  
295  
296  
297  
298  
299  
300  
301  
302  
303  
304  
305  
306  
307  
308  
309  
310  
311  
312  
313  
314  
315  
316  
317  
318  
319  
320  
321  
322  
323  
324  
325  
326  
327  
328  
329  
330  
331  
332  
333  
334  
335  
336  
337  
338  
339  
340  
341  
342  
343  
344  
345  
346  
347  
348  
349  
350  
351  
352  
353  
354  
355  
356  
357  
358  
359  
360  
361  
362  
363  
364  
365  
366  
367  
368  
369  
370  
371  
372  
373  
374  
375  
376  
377  
378  
379  
380  
381  
382  
383  
384  
385  
386  
387  
388  
389  
390  
391  
392  
393  
394  
395  
396  
397  
398  
399  
400  
401  
402  
403  
404  
405  
406  
407  
408  
409  
410  
411  
412  
413  
414  
415  
416  
417  
418  
419  
420  
421  
422  
423  
424  
425  
426  
427  
428  
429  
430  
431  
432  
433  
434  
435  
436  
437  
438  
439  
440  
441  
442  
443  
444  
445  
446  
447  
448  
449  
450  
451  
452  
453  
454  
455  
456  
457  
458  
459  
460  
461  
462  
463  
464  
465  
466  
467  
468  
469  
470  
471  
472  
473  
474  
475  
476  
477  
478  
479  
480  
481  
482  
483  
484  
485  
486  
487  
488  
489  
490  
491  
492  
493  
494  
495  
496  
497  
498  
499  
500  
501  
502  
503  
504  
505  
506  
507  
508  
509  
510  
511  
512  
513  
514  
515  
516  
517  
518  
519  
520  
521  
522  
523  
524  
525  
526  
527  
528  
529  
530  
531  
532  
533  
534  
535  
536  
537  
538  
539  
540  
541  
542  
543  
544  
545  
546  
547  
548  
549  
550  
551  
552  
553  
554  
555  
556  
557  
558  
559  
560  
561  
562  
563  
564  
565  
566  
567  
568  
569  
570  
571  
572  
573  
574  
575  
576  
577  
578  
579  
580  
581  
582  
583  
584  
585  
586  
587  
588  
589  
590  
591  
592  
593  
594  
595  
596  
597  
598  
599  
600  
601  
602  
603  
604  
605  
606  
607  
608  
609  
610  
611  
612  
613  
614  
615  
616  
617  
618  
619  
620  
621  
622  
623  
624  
625  
626  
627  
628  
629  
630  
631  
632  
633  
634  
635  
636  
637  
638  
639  
640  
641  
642  
643  
644  
645  
646  
647  
648  
649  
650  
651  
652  
653  
654  
655  
656  
657  
658  
659  
660  
661  
662  
663  
664  
665  
666  
667  
668  
669  
670  
671  
672  
673  
674  
675  
676  
677  
678  
679  
680  
681  
682  
683  
684  
685  
686  
687  
688  
689  
690  
691  
692  
693  
694  
695  
696  
697  
698  
699  
700  
701  
702  
703  
704  
705  
706  
707  
708  
709  
710  
711  
712  
713  
714  
715  
716  
717  
718  
719  
720  
721  
722  
723  
724  
725  
726  
727  
728  
729  
730  
731  
732  
733  
734  
735  
736  
737  
738  
739  
740  
741  
742  
743  
744  
745  
746  
747  
748  
749  
750  
751  
752  
753  
754  
755  
756  
757  
758  
759  
760  
761  
762  
763  
764  
765  
766  
767  
768  
769  
770  
771  
772  
773  
774  
775  
776  
777  
778  
779  
780  
781  
782  
783  
784  
785  
786  
787  
788  
789  
790  
791  
792  
793  
794  
795  
796  
797  
798  
799  
800  
801  
802  
803  
804  
805  
806  
807  
808  
809  
810  
811  
812  
813  
814  
815  
816  
817  
818  
819  
820  
821  
822  
823  
824  
825  
826  
827  
828  
829  
830  
831  
832  
833  
834  
835  
836  
837  
838  
839  
840  
841  
842  
843  
844  
845  
846  
847  
848  
849  
850  
851  
852  
853  
854  
855  
856  
857  
858  
859  
860  
861  
862  
863  
864  
865  
866  
867  
868  
869  
870  
871  
872  
873  
874  
875  
876  
877  
878  
879  
880  
881  
882  
883  
884  
885  
886  
887  
888  
889  
890  
891  
892  
893  
894  
895  
896  
897  
898  
899  
900  
901  
902  
903  
904  
905  
906  
907  
908  
909  
910  
911  
912  
913  
914  
915  
916  
917  
918  
919  
920  
921  
922  
923  
924  
925  
926  
927  
928  
929  
930  
931  
932  
933  
934  
935  
936  
937  
938  
939  
940  
941  
942  
943  
944  
945  
946  
947  
948  
949  
950  
951  
952  
953  
954  
955  
956  
957  
958  
959  
960  
961  
962  
963  
964  
965  
966  
967  
968  
969  
970  
971  
972  
973  
974  
975  
976  
977  
978  
979  
980  
981  
982  
983  
984  
985  
986  
987  
988  
989  
990  
991  
992  
993  
994  
995  
996  
997  
998  
999  
1000  
1001  
1002  
1003  
1004  
1005  
1006  
1007  
1008  
1009  
1010  
1011  
1012  
1013  
1014  
1015  
1016  
1017  
1018  
1019  
1020  
1021  
1022  
1023  
1024  
1025  
1026  
1027  
1028  
1029  
1030  
1031  
1032  
1033  
1034  
1035  
1036  
1037  
1038  
1039  
1040  
1041  
1042  
1043  
1044  
1045  
1046  
1047  
1048  
1049  
1050  
1051  
1052  
1053  
1054  
1055  
1056  
1057  
1058  
1059  
1060  
1061  
1062  
1063  
1064  
1065  
1066  
1067  
1068  
1069  
1070  
1071  
1072  
1073  
1074  
1075  
1076  
1077  
1078  
1079  
1080  
1081  
1082  
1083  
1084  
1085  
1086  
1087  
1088  
1089  
1090  
1091  
1092  
1093  
1094  
1095  
1096  
1097  
1098  
1099  
1100  
1101  
1102  
1103  
1104  
1105  
1106  
1107  
1108  
1109  
1110  
1111  
1112  
1113  
1114  
1115  
1116  
1117  
1118  
1119  
1120  
1121  
1122  
1123  
1124  
1125  
1126  
1127  
1128  
1129  
1130  
1131  
1132  
1133  
1134  
1135  
1136  
1137  
1138  
1139  
1140  
1141  
1142  
1143  
1144  
1145  
1146  
1147  
1148  
1149  
1150  
1151  
1152  
1153  
1154  
1155  
1156  
1157  
1158  
1159  
1160  
1161  
1162  
1163  
1164  
1165  
1166  
1167  
1168  
1169  
1170  
1171  
1172  
1173  
1174  
1175  
1176  
1177  
1178  
1179  
1180  
1181  
1182  
1183  
1184  
1185  
1186  
1187  
1188  
1189  
1190  
1191  
1192  
1193  
1194  
1195  
1196  
1197  
1198  
1199  
1200  
1201  
1202  
1203  
1204  
1205  
1206  
1207  
1208  
1209  
1210  
1211  
1212  
1213  
1214  
1215  
1216  
1217  
1218  
1219  
1220  
1221  
1222  
1223  
1224  
1225  
1226  
1227  
1228  
1229  
1230  
1231  
1232  
1233  
1234  
1235  
1236  
1237  
1238  
1239  
1240  
1241  
1242  
1243  
1244  
1245  
1246  
1247  
1248  
1249  
1250  
1251  
1252  
1253  
1254  
1255  
1256  
1257  
1258  
1259  
1260  
1261  
1262  
1263  
1264  
1265  
1266  
1267  
1268  
1269  
1270  
1271  
1272  
1273  
1274  
1275  
1276  
1277  
1278  
1279  
1280  
1281  
1282  
1283  
1284  
1285  
1286  
1287  
1288  
1289  
1290  
1291  
1292  
1293  
1294  
1295  
1296  
1297  
1298  
1299  
1300  
1301  
1302  
1303  
1304  
1305  
1306  
1307  
1308  
1309  
1310  
1311  
1312  
1313  
1314  
1315  
1316  
1317  
1318  
1319  
1320  
1321  
1322  
1323  
1324  
1325  
1326  
1327  
1328  
1329  
1330  
1331  
1332  
1333  
1334  
1335  
1336  
1337  
1338  
1339  
1340  
1341  
1342  
1343  
1344  
1345  
1346  
1347  
1348  
1349  
1350  
1351  
1352  
1353  
1354  
1355  
1356  
1357  
1358  
1359  
1360  
1361  
1362  
1363  
1364  
1365  
1366  
1367  
1368  
1369  
1370  
1371  
1372  
1373  
1374  
1375  
1376  
1377  
1378  
1379  
1380  
1381  
1382  
1383  
1384  
1385  
1386  
1387  
1388  
1389  
1390  
1391  
1392  
1393  
1394  
1395  
1396  
1397  
1398  
1399  
1400  
1401  
1402  
1403  
1404  
1405  
1406  
1407  
1408  
1409  
1410  
1411  
1412  
1413  
1414  
1415  
1416  
1417  
1418  
1419  
1420  
1421  
1422  
1423  
1424  
1425  
1426  
1427  
1428  
1429  
1430  
1431  
1432  
1433  
1434  
1435  
1436  
1437  
1438  
1439  
1440  
1441  
1442  
1443  
1444  
1445  
1446  
1447  
1448  
1449  
1450  
1451  
1452  
1453  
1454  
1455  
1456  
1457  
1458  
1459  
1460  
1461  
1462  
1463  
1464  
1465  
1466  
1467  
1468  
1469  
1470  
1471  
1472  
1473  
1474  
1475  
1476  
1477  
1478  
1479  
1480  
1481  
1482  
1483  
1484  
1485  
1486  
1487  
1488  
1489  
1490  
1491  
1492  
1493  
1494  
1495  
1496  
1497  
1498  
1499  
1500  
1501  
1502  
1503  
1504  
1505  
1506  
1507  
1508  
1509  
1510  
1511  
1512  
1513  
1514  
1515  
1516  
1517  
1518  
1519  
1520  
1521  
1522  
1523  
1524  
1525  
1526  
1527  
1528  
1529  
1530  
1531  
1532  
1533  
1534  
1535  
1536  
1537  
1538  
1539  
1540  
1541  
1542  
1543  
1544  
1545  
1546  
1547  
1548  
1549  
1550  
1551  
1552  
1553  
1554  
1555  
1556  
1557  
1558  
1559  
1560  
1561  
1562  
1563  
1564  
1565  
1566  
1567  
1568  
1569  
1570  
1571  
1572  
1573  
1574  
1575  
1576  
1577  
1578  
1579  
1580  
1581  
1582  
1583  
1584  
1585  
1586  
1587  
1588  
1589  
1590  
1591  
1592  
1593  
1594  
1595  
1596  
1597  
1598  
1599  
1600  
1601  
1602  
1603  
1604  
1605  
1606  
1607  
1608  
1609  
1610  
1611  
1612  
1613  
1614  
1615  
1616  
1617  
1618  
1619  
1620  
1621  
1622  
1623  
1624  
1625  
1626  
1627  
1628  
1629  
1630  
1631  
1632  
1633  
1634  
1635  
1636  
1637  
1638  
1639  
1640  
1641  
1642  
1643  
1644  
1645  
1646  
1647  
1648  
1649  
1650  
1651  
1652  
1653  
1654  
1655  
1656  
1657  
1658  
1659  
1660  
1661  
1662  
1663  
1664  
1665  
1666  
1667  
1668  
1669  
1670  
1671  
1672  
1673  
1674  
1675  
1676  
1677  
1678  
1679  
1680  
1681  
1682  
1683  
1684  
1685  
1686  
1687  
1688  
1689  
1690  
1691  
1692  
1693  
1694  
1695  
1696  
1697  
1698  
1699  
1700  
1701  
1702  
1703  
1704  
1705  
1706  
1707  
1708  
1709  
1710  
1711  
1712  
1713  
1714  
1715  
1716  
1717  
1718  
1719  
1720  
1721  
1722  
1723  
1724  
1725  
1726  
1727  
1728  
1729  
1730  
1731  
1732  
1733  
1734  
1735  
1736  
1737  
1738  
1739  
1740  
1741  
1742  
1743  
1744  
1745  
1746  
1747  
1748  
1749  
1750  
1751  
1752  
1753  
1754  
1755  
1756  
1757  
1758  
1759  
1760  
1761  
1762  
1763  
1764  
1765  
1766  
1767  
1768  
1769  
1770  
1771  
1772  
1773  
1774  
1775  
1776  
1777  
1778  
1779  
1780  
1781  
1782  
1783  
1784  
1785  
1786  
1787  
1788  
1789  
1790  
1791  
1792  
1793  
1794  
1795  
1796  
1797  
1798  
1799  
1800  
1801  
1802  
1803  
1804  
1805  
1806  
1807  
1808  
1809  
1810  
1811  
1812  
1813  
1814  
1815  
1816  
1817  
1818  
1819  
1820  
1821  
1822  
1823  
1824  
1825  
1826  
1827  
1828  
1829  
1830  
1831  
1832  
1833  
1834  
1835  
1836  
1837  
1838  
1839  
1840  
1841  
1842  
1843  
1844  
1845  
1846  
1847  
1848  
1849  
1850  
1851  
1852  
1853  
1854  
1855  
1856  
1857  
1858  
1859  
1860  
1861  
1862  
1863  
1864  
1865  
1866  
1867  
1868  
1869  
1870  
1871  
1872  
1873  
1874  
1875  
1876  
1877  
1878  
1879  
1880  
1881  
1882  
1883  
1884  
1885  
1886  
1887  
1888  
1889  
1890  
1891  
1892  
1893  
1894  
1895  
1896  
1897  
1898  
1899  
1900  
1901  
1902  
1903  
1904  
1905  
1906  
1907  
1908  
1909  
1910  
1911  
1912  
1913  
1914  
1915  
1916  
1917  
1918  
1919  
1920  
1921  
1922  
1923  
1924  
1925  
1926  
1927  
1928  
1929  
1930  
1931  
1932  
1933  
1934  
1935  
1936  
1937  
1938  
1939  
1940  
1941  
1942  
1943  
1944  
1945  
1946  
1947  
1948  
1949  
1950  
1951  
1952  
1953  
1954  
1955  
1956  
1957  
1958  
1959  
1960  
1961  
1962  
1963  
1964  
1965  
1966  
1967  
1968  
1969  
1970  
1971  
1972  
1973  
1974  
1975  
1976  
1977  
1978  
1979  
1980  
1981  
1982  
1983  
1984  
1985  
1986  
1987  
1988  
1989  
1990  
1991  
1992  
1993  
1994  
1995  
1996  
1997  
1998  
1999  
2000  
2001  
2002  
2003  
2004  
2005  
2006  
2007  
2008  
2009  
2010  
2011  
2012  
2013  
2014  
2015  
2016  
2017  
2018  
2019  
2020  
2021  
2022  
2023  
2024  
2025  
2026  
2027  
2028  
2029  
2030  
2031  
2032  
2033  
2034  
2035  
2036  
2037  
2038  
2039  
2040  
2041  
2042  
2043  
2044  
2045  
2046  
2047  
2048  
2049  
2050  
2051  
2052  
2053  
2054  
2055  
2056  
2057  
2058  
2059  
2060  
2061  
2062  
2063  
2064  
2065  
2066  
2067  
2068  
2069  
2070  
2071  
2072  
2073  
2074  
2075  
2076  
2077  
2078  
2079  
2080  
2081  
2082  
2083  
2084  
2085  
2086  
2087  
2088  
2089  
2090  
2091  
2092  
2093  
2094  
2095  
2096  
2097  
2098  
2099  
2100  
2101  
2102  
2103  
2104  
2105  
2106  
2107  
2108  
2109  
2110  
2111  
2112  
2113  
2114  
2115  
2116  
2117  
2118  
2119  
2120  
2121  
2122  
2123  
2124  
2125  
2126  
2127  
2128  
2129  
2130  
2131  
2132  
2133  
2134  
2135  
2136  
2137  
2138  
2139  
2140  
2141  
2142  
2143  
2144  
2145  
2146  
2147  
2148  
2149  
2150  
2151  
2152  
2153  
2154  
2155  
2156  
2157  
2158  
2159  
2160  
2161  
2162  
2163  
2164  
2165  
2166  
2167  
2168  
2169  
2170  
2171  
2172  
2173  
2174  
2175  
2176  
2177  
2178  
2179  
2180  
2181  
2182  
2183  
2184  
2185  
2186  
2187  
2188  
2189  
2190  
2191  
2192  
2193  
2194  
2195  
2196  
2197  
2198  
2199  
2200  
2201  
2202  
2203  
2204  
2205  
2206  
2207  
2208  
2209  
2210  
2211  
2212  
2213  
2214  
2215  
2216  
2217  
2218  
2219  
2220  
2221  
2222  
2223  
2224  
2225  
2226  
2227  
2228  
2229  
2230  
2231  
2232  
2233  
2234  
2235  
2236  
22